



## ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НАТРИЙ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ЖИДКОЙ ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ

**Е.Т. Жилиякова**  
**Н.Н. Попов**  
**М.Ю. Новикова**  
**О.О. Новиков**  
**М.А. Халикова**  
**В.С. Казакова**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru*

Изучены физико-химические и технологические характеристики натрий карбоксиметилцеллюлозы. Установлено, что в ходе супрамикроструктурирования Na-КМЦ размер частиц значительно уменьшается, происходит разрушение глобулярной структуры полимера; кинематическая вязкость водных растворов Na-КМЦ возрастает, сыпучесть увеличивается в 7 раз.

Ключевые слова: натрий карбоксиметилцеллюлоза, супрамикроструктурирование, сыпучесть, вязкость.

**Введение.** В связи с постоянно растущими требованиями к качеству готовых лекарственных средств, несмотря на наличие на фармацевтическом рынке большого количества вспомогательных веществ нового поколения, по-прежнему актуальной задачей остается поиск и получение новых многофункциональных вспомогательных веществ [4].

Среди большого числа полимеров особый интерес для различного использования в качестве вспомогательного вещества в фармацевтической технологии представляет натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ).

Na-КМЦ используется в качестве эмульгирующего, гель-образующего и связывающего агента. Используемый в виде оболочки таблеток, этот полимер может играть роль регулятора высвобождения действующего (лекарственного) вещества [2].

Na-КМЦ в различных концентрациях (0,5%, 1%, 2%) применяют в качестве пролонгатора действия лекарственных веществ не только в глазных каплях и инъекционных растворах, но и стабилизаторов, формообразователей в эмульсиях и мазях (4-6%). Гели Na-КМЦ совместимы со многими консервантами [10].

Известно использование антацидных, обволакивающих, ионообменных, комплексообразующих свойств Na-КМЦ при создании противоязвенных препаратов «Флакарбин» (ПУ 72.155.2 ВФС 42-898-79), «Мотилиум» (рег. № 002640 Janssen Cilag Pharmaceutica), а также адсорбента «КМ» (ВФС 42-1091-81) [1]. В практической медицине известны способы получения гелевой формы Na-КМЦ для приготовления в аптечных условиях 1-2% эмульсий, обладающих высокими стабилизирующими свойствами.

Описано использование в качестве одного из компонентов синтетического инъекционного имплантата «Radiesset<sup>TM</sup>» гелиевой основы, которая представляет собой раствор Na-КМЦ, широко применяемой в косметических изделиях и классифицирующейся как безопасный, описанный в Фармакопее X РФ и перечне ЕЭС, а также признанный как безопасный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов — FDA [6].

Специалисты Первого Московского медицинского университета им. Сеченова изучили возможность применения гидрогелей Na-КМЦ для создания мазей и установили, что оптимальной основой-носителем для полиненасыщенных жирных кислот является гель с массовой долей Na-КМЦ 6%.

Описано использование в качестве мазевой основы 8% геля Na-КМЦ с добавлением 10% глицерина [5]. Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы используется как связующий компонент в составе зубных паст [11].



Кроме того, известно использование Na-КМЦ как полиэлектролита для стабилизации суспензий и эмульсий, загущения, повышения водоудерживающей способности в пищевой промышленности. По данным обзора О.И. Ломовского, активность Na-КМЦ может быть повышена механической обработкой в условиях интенсивных ударных воздействий. Показано, что основной вклад в активацию эфиров целлюлозы типа карбоксиметилцеллюлозы вносит изменение надмолекулярной структуры полимера. Для активированных образцов характерно полное отсутствие глобулярной организации [8].

На сегодняшний день в мире доказана значимость прикладной механохимии и обосновано использование механохимических подходов в фармацевтической промышленности. В этой связи широкое распространение получили механохимические приемы обработки. Механохимия изучает химические и физико-химические превращения вещества при механических воздействиях [7].

Механическая обработка лекарственных и вспомогательных веществ позволяет добиться увеличения площади поверхности твердого вещества, формирования частиц оптимального размера. Измельчение твердых веществ в мельницах различного типа приводит также к уменьшению степени кристалличности и аморфизации веществ. Использование приведенного эффекта позволяет оптимизировать растворимость веществ, повышая биологическую доступность лекарственного средства [9].

Под действием механической нагрузки молекулы полимеров способны распрямляться и кристаллизоваться, но в большинстве случаев происходит уменьшение размеров частиц веществ. Обнаружено, что последствием механической обработки некоторых полимеров является увеличение вязкости их растворов и дисперсий в 2-4 раза, причем стабильность дисперсий остается прежней. Таким путем достигается снижение количества вспомогательных веществ в лекарственных формах [9].

Таким образом, механохимическая обработка лекарственных и вспомогательных веществ способствует их модификации, повышению растворимости, увеличению вязкости их растворов, повышает биологическую доступность веществ, что позволит создавать новые лекарственные препараты с минимальным содержанием действующих и вспомогательных веществ и более высокой терапевтической эффективностью, а также позволит усовершенствовать технологические процессы.

В связи с этим рабочая гипотеза исследования состоит в том, что при проведении механохимической обработки полимеров в измельчителях различного типа образуются новые молекулярные фрагменты, позволяющие изучить их физико-химические свойства (вязкость, растворимость), что в свою очередь может привести к возможности снижения их концентраций.

Целью данной работы явилась разработка технологии супрамикроструктурирования Na-КМЦ и изучение физико-химических и технологических свойств полученной субстанции для использования в создании пролонгированных лекарственных форм.

**Материалы и методы исследования.** В качестве объекта исследования использовалась Na-КМЦ Камцел 500 (ТУ 2231-002-50277563-00).

Получение супрамикроструктурированной субстанции производилось путем измельчения порошка Na-КМЦ в различных временных режимах. Смесь полимера массой 20 граммов помещали в барабан шаровой вибрационной мельницы МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200) и измельчали в различных временных режимах: 5, 15, 30, 45, 60 минут. Затем проводилось изучение физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных субстанций.

Изучение формы частиц полученных супрамикроструктурированных форм полимеров проводилось на растровом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D; распределения частиц по размерам и коэффициенту элонгации частиц определялись на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц Analysette 22 Nanotech в



Центре коллективного пользования научным оборудованием БелГУ «Диагностика структуры и свойств наноматериалов».

Определение вязкости и pH супрамикроструктурированных субстанций проводилось в соответствии с ОФС (42-0038-07) «Вязкость» и ОФС (42-0048-07) «Ионометрия» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания с использованием вискозиметра капиллярного ВПЖ-2 и ионометра ИЛ-160.

Приготовление раствора Na-КМЦ. Навеску порошка заливали рассчитанным объемом воды, оставляли на сутки для набухания, затем термостатировали на водяной бане при температуре 90°C до полного растворения.

Определение технологических характеристик супрамикроструктурированных субстанций проводилось по общепринятым методикам [3].

Определение сыпучести производилось на приборе ВП-12А. Навеску порошка массой 20 г засыпали в сухую воронку прибора при закрытой заслонке, включали прибор и секундомер. После 20 секунд утряски, необходимой для стабильных показаний, открывали заслонку и фиксировали время полного истечения порошка из воронки. Сыпучесть определяли по формуле

$$V_c = \frac{m}{t - 20}, \quad (1)$$

где  $V_c$  – сыпучесть, г/с;  $m$  – масса навески, г;  $t$  – полное время опыта, с; 20 – время утряски, с.

Определение угла естественного откоса также производилось на приборе ВП-12А. Измеряли угол между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью.

Для определения насыпной массы навеску исследуемого порошка насыпали в мерный цилиндр малыми порциями при легком постукивании по стенке цилиндра до постоянного объема, затем порошок взвешивали и рассчитывали насыпную массу по формуле:

$$\rho_n = \frac{m}{V}, \quad (2)$$

где  $\rho_n$  – насыпная масса, кг/м<sup>3</sup>;  $m$  – масса сыпучего материала, кг;  $V$  – объем порошка в измерительном цилиндре после утряски, м<sup>3</sup>.

Относительная плотность – отношение насыпной массы к истинной плотности:

$$\tau_\pi = \frac{\rho_n}{\rho} \cdot 100, \quad (3)$$

где  $\rho_n$  – насыпная масса, кг/м<sup>3</sup>;  $\rho$  – удельная масса, кг/м<sup>3</sup>.

Пористость – объем свободного пространства между частицами порошка:

$$П = 100 - \tau, \quad (4)$$

где  $\tau$  – относительная плотность.

Для определения коэффициента прессуемости навеску исследуемого порошка массой 0,5 г прессовали в матрице диаметром 11 мм на таблеточном прессе 6000S, затем измеряли высоту и массу таблетки. Коэффициент прессуемости определяли по формуле:

$$K_{пр} = \frac{m}{h}, \quad (5)$$

где  $K_{пр}$  – коэффициент прессуемости, г/мм;  $m$  – масса таблетки, г;  $h$  – высота таблетки, мм.

**Результаты исследования.** В рамках исследования было проведено изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированной Na-КМЦ.

На рис. 1-5 представлены микрофотографии Na-КМЦ после обработки в различных временных режимах в мельнице МЛ-1 (мельнице дисковой Retsch RS-200).

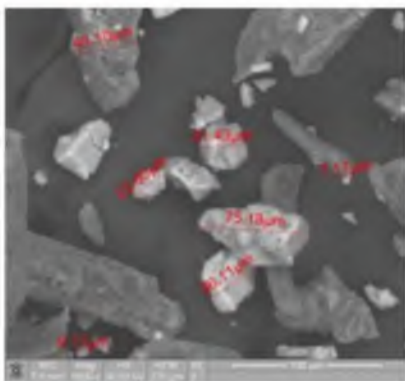


Рис.1. Микрофотография  
Na-КМЦ после 5 минут  
измельчения

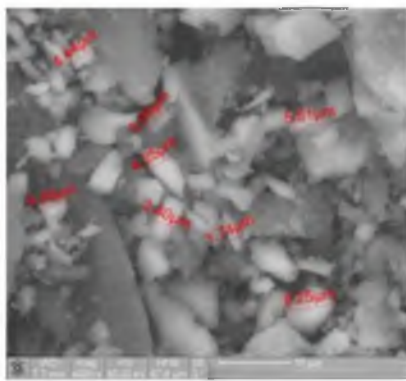


Рис. 2. Микрофотография  
Na-КМЦ после 15 минут  
измельчения

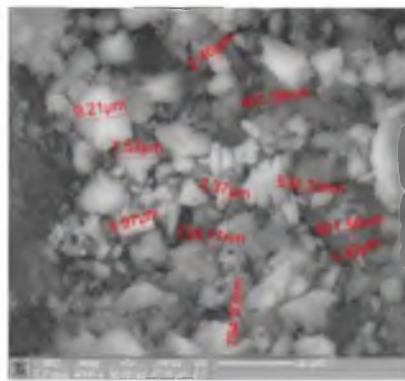


Рис. 3. Микрофотография  
Na-КМЦ после 30 минут  
измельчения

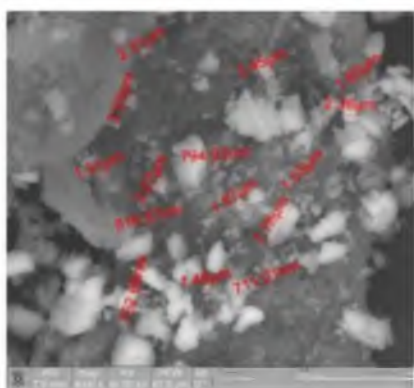


Рис.4. Микрофотография  
Na-КМЦ после 45 минут  
измельчения

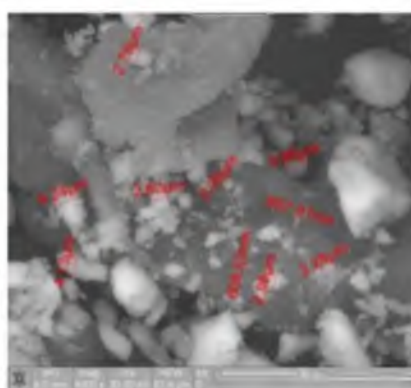


Рис. 5. Микрофотография  
Na-КМЦ после 60 минут  
измельчения

Из рис. 1 видно, что размер частиц Na-KMЦ после 5 минут обработки в мельнице МЛ-1 (мельнице дисковой Retsch RS-200) находится в пределах 10-80 мкм. Волокна преимущественно разрушены, частицы неровные, неправильной формы. Как видно из рис. 2, размер частиц Na-KMЦ после 15 минут измельчения лежит в пределах 10-30 мкм. Волокна разрушены полностью, частицы неровные, неправильной формы. По данным рис. 3 размер частиц Na-KMЦ после 30 минут измельчения находится в пределах 400 нм – 30 мкм. Частицы неровные, неправильной формы. Из рис. 4 видно, что после 45 минут измельчения размер частиц Na-KMЦ находится в пределах 700 нм – 30 мкм. Частицы неровные, более выпуклые, неправильной формы, с рваными краями. По данным рис. 5 размер частиц Na-KMЦ после 60 минут измельчения определяется в диапазоне 400 нм – 30 мкм. Частицы неровные, объемные, неправильной формы, с ровными краями.

Таким образом, установлено, что при измельчении Na-KМЦ в мельнице типа МЛ-1 или мельнице дисковой Retsch RS-200 размер частиц в среднем уменьшается при увеличении времени измельчения с 80 мкм после 5 минут измельчения до 400 нм после 60 минут измельчения, а также происходит разрушение глобулярной структуры полимера.

*Изучение распределения по размерам частиц  
супрамикроструктурированной Na-КМЦ*

На рис. 6-8 представлены гистограммы распределения по размерам частиц супрамикроструктурированной Na-KМЦ в режимах 30, 45 и 60 минут в мельнице МЛ-1.

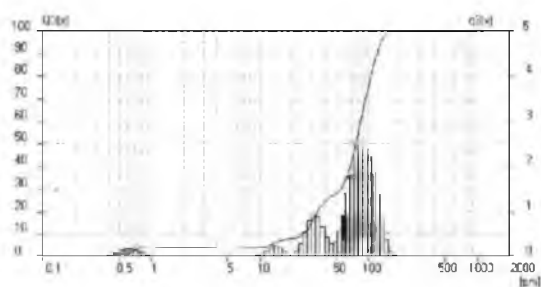


Рис. 6. Распределение по размерам микрочастиц порошка Na-КМЦ после 30 минут измельчения

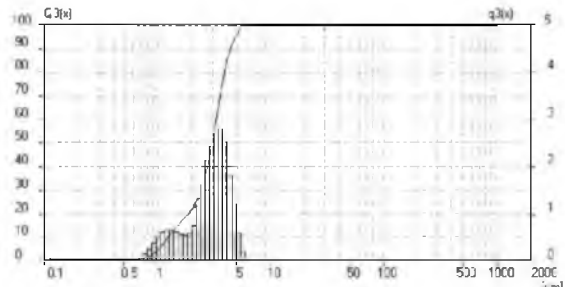


Рис. 7. Распределение по размерам микрочастиц порошка Na-КМЦ после 45 минут измельчения

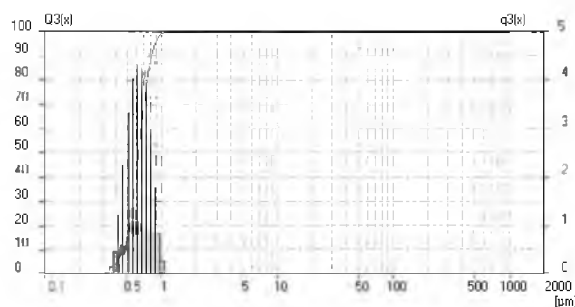


Рис. 8. Распределение по размерам микрочастиц порошка Na-КМЦ после 60 минут измельчения

Интегральная кривая и гистограмма: интегральная кривая в координатах  $Q_3(x)=f(\mu\text{м})$  (левая шкала) – каждая точка на кривой показывает, сколько % образца имеет размер частиц меньше либо равный данному. Гистограмма в координатах  $q_3(x)=f(\mu\text{м})$  (правая шкала) – количество образца с данным размером частиц.

По данным рисунка 6 около 5% порошка супрамикроструктурированного Na-КМЦ в режиме 30 минут имеет размер частиц от 300 нм до 1 мкм, также около 5% порошка имеет размер частиц от 10 до 20 мкм, от 20 до 50 – около 20% и около 50% приходится на размер частиц от 50 до 200 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 73,04 мкм.

Как видно из рис. 7, после 45 минут обработки Na-КМЦ в МЛ-1 около 15% составляют частицы размером от 600 нм до 2 мкм, более 55% – частицы размером 2-6 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 2,93 мкм.

Из рис. 8 видно, что после 60 минут обработки Na-КМЦ в МЛ-1 более 80% частиц имеют размер в диапазоне 400 нм – 1 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 0,64 мкм.

Таким образом, в ходе супрамикроструктурирования Na-КМЦ с увеличением времени измельчения происходит уменьшение размеров частиц полимера. Средний размер частиц Na-КМЦ составляет 73,04 мкм в режиме 30 минут, 2,93 мкм в режиме 45 минут, 0,64 мкм в режиме 60 минут.

*Изучение изменения физико-химических характеристик Na-КМЦ в процессе супрамикроструктурирования*

Результаты определения кинематической вязкости водных растворов Na-КМЦ представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Кинематическая вязкость водных растворов вспомогательных веществ в процессе супрамикроструктурирования, сСт**

Концентрация водного раствора Na-КМЦ, %	Время измельчения, мин					
	0	5	15	30	45	60
1%	5,54	5,58	7,15	8,72	11,53	11,28
2%	6,17	5,64	14,23	22,16	23,13	22,91

Графики зависимости кинематической вязкости вспомогательных веществ от времени супрамикроструктурирования представлены на рис. 9, 10.

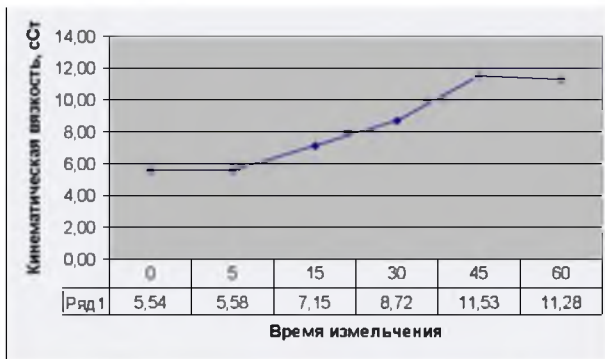


Рис. 9. Зависимость кинематической вязкости 1% водного раствора Na-КМЦ от времени измельчения

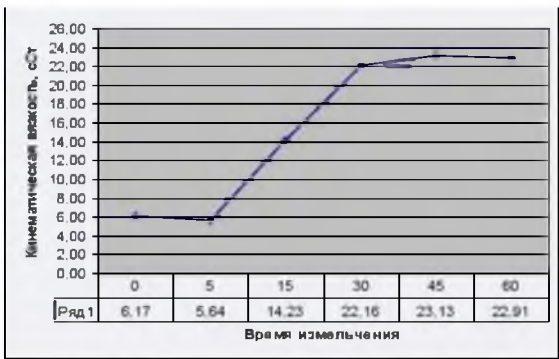


Рис. 10. Зависимость кинематической вязкости 2% водного раствора Na-КМЦ от времени измельчения

Как видно из графиков на рис. 9 и 10, вязкость водных растворов Na-КМЦ различных концентраций с увеличением времени измельчения полимера возрастает. Установлено, что кинематическая вязкость 1% раствора увеличивается с 5,54 сСт неизмельченного до 11,53 сСт в режиме измельчения 45 минут, что составляет повышение на 108%. В свою очередь для 2% раствора полимера рост кинематической вязкости установлен с 6,17 сСт неизмельченного до 23,13 сСт после 45 минут измельчения, что составляет повышение на 275%. Полученные данные позволяют предположить увеличение высвобождения лекарственных веществ в опытах in vitro.

Таким образом, супрамикроструктурирование перечисленных Na-КМЦ способствует значительному повышению вязкости его водных растворов.

*Изучение изменения технологических характеристик Na-КМЦ в процессе супрамикроструктурирования*

В табл. 2 представлены технологические характеристики супрамикроструктурированной Na-КМЦ.

Таблица 2

**Изменение технологических характеристик Na-КМЦ в процессе супрамикроструктурирования**

Тип измельчителя	Время измельчения, мин	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, °	Насыпная масса, кг/м³	Относительная плотность, %	Пористость, %	Коэффициент прессуемости, г/мм
МЛ-1	0	0,75	50	540	33,96	66,04	Не пресс.
	5	4,39	38	730	45,91	54,09	Не пресс.
	15	3,36	39	770	48,43	51,57	Не пресс.
	30	5,31	40	760	47,80	52,20	Не пресс.
	45	3,62	42	690	43,40	56,60	Не пресс.
	60	1,72	45	800	50,31	49,69	Не пресс.

На рис. 11-12 представлены графики зависимости технологических характеристик Na-КМЦ от времени супрамикроструктурирования.

Для неизмельченного Na-КМЦ характерна очень плохая сыпучесть. Как видно из рис. 11, после измельчения в указанных режимах сыпучесть Na-КМЦ возрастает. Удовлетворительными являются показатели 5, 15, 30, 45 минут. Наибольшее значение достигается после 5 и 30 минут обработки – 4,39 и 5,31 г/с соответственно. После 30 минут обработки отмечается максимальная сыпучесть, которая в 7 раз выше, чем у неизмельченного порошка.



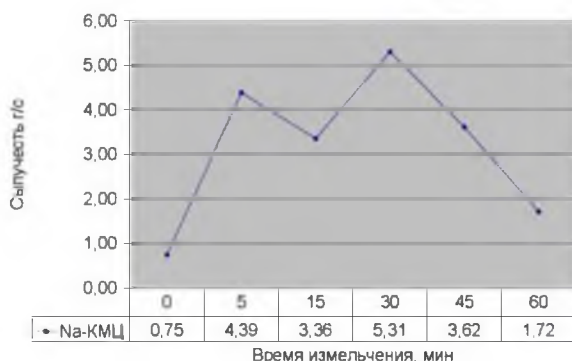


Рис.11. Зависимость сыпучести Na-KMЦ от времени измельчения в МЛ-1

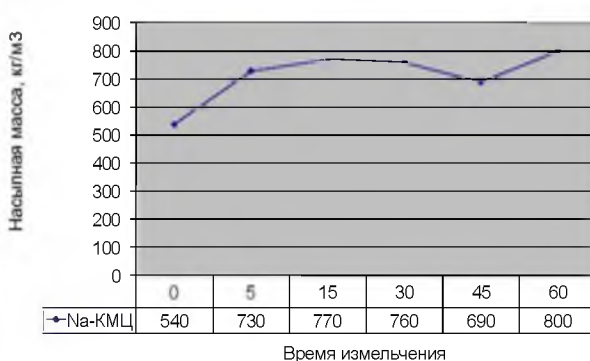


Рис.12. Зависимость насыпной массы Na-KMЦ от времени измельчения в МЛ-1

Также улучшение сыпучести подтверждается данными измерения угла естественного откоса, который для порошка Na-KMЦ, измельченного во всех временных режимах, равен  $38-45^\circ$ , что меньше угла откоса неизмельченного порошка Na-KMЦ –  $50^\circ$ .

Значение насыпной массы порошка Na-KMЦ характеризует его как легкий порошок –  $540 \text{ кг/м}^3$ . Как видно на рис. 12, после измельчения Na-KMЦ в указанных режимах в мельнице МЛ-1 значение насыпной массы увеличивается и переходит в интервал среднего порошка –  $730-800 \text{ кг/м}^3$ . Наибольшего значения насыпная масса достигает в режиме 60 минут, что на 48 выше первоначальной.

Особенностью Na-KMЦ является отсутствие прессуемости, что характерно как для неизмельченного порошка, так и для его супрамикроструктурированных форм.

Таким образом, в процессе супрамикроструктурирования Na-KMЦ наблюдается улучшение его технологических характеристик.

**Резюме.** В процессе выполнения поставленных задач были получены супрамикроструктурированные формы натрия карбоксиметилцеллюлозы.

По результатам исследования изменения физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных форм Na-KMЦ установлено, что в ходе супрамикроструктурирования Na-KMЦ размер частиц значительно уменьшается, происходит разрушение глобулярной структуры полимера; кинематическая вязкость водных растворов Na-KMЦ возрастает, сыпучесть увеличивается в 7 раз.

Полученные эффекты позволяют значительно расширить спектр применения Na-KMЦ, увеличить пролонгированность лекарственных форм, снизить концентрацию Na-KMЦ в различных лекарственных формах, повысить биодоступность и терапевтическую эффективность создаваемых лекарственных средств.

*Работа выполнена в рамках государственного контракта № П865 от 25 мая 2010 «Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».*

### Литература

1. Беляков, Н. А. Адсорбенты. Каталог-справочник. / Н.А. Беляков, С.В. Королькова – СПб.: СПб МАПО, 1997. – 80 с.
2. Воскобойникова, И. В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др. // Химико-фармацевтический журнал – 2005. – № 1. – С.22-28.
3. Езерский, М. Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. II. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу/ М.Л. Езерский // Химико-фармацевтический журнал – 1977. – № 8. – С.98-114.



4. Емшанова, С. В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / С.В. Емшанова // Химико-фармацевтический журнал – 2008. – № 2. – С.38-43.
5. Камаева, С. С. Изучение реологических свойств мазей с сульфацилом-натрия на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы / С.С. Камаева, Л.А. Поцелуева, Р.С. Сафиуллин и др. // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 7 – С. 89-92. URL: [www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=7780407](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=7780407) (дата обращения: 21.12.2010).
6. Коррекция дефектов мягких тканей лица инъекционным имплантатом «RADIESSE™» // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология – 2007. – №1. – С.28-38.
7. Краткая химическая энциклопедия / Гл. ред. И. Л. Кнунянц. – Т. 1-5. – М., 1961-67.
8. Ломовский, О. И. Прикладная механохимия: применение в пищевой промышленности и сельском хозяйстве / О.И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред : Междунар. периодический сб. научн. трудов. – Вып.12. – Одесса, 2002. – С.133-149.
9. Ломовский, О. И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность / О.И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред : Междунар. периодический сб. научн. трудов. – Вып.11. – Одесса, 2001. – С.81-100.
10. Тенцова, А. И. Полимеры в фармации / А.И. Тенцова, М.Т. Алюшина; М.: Медицина, 1985. – 256 с.
11. Тихомирова, О. Стоматологи рекомендуют... / О. Тихомирова // Российские аптеки – 2007. – № 17. – С.32-34.

## STUDY OF PHYSICAL-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SODIUM CARDOXYMETHYL CELLULOSE TO CREATE PROLONGED DOSAGE FORMS WITH LIQUID DISPERSION MEDIUM

**E.T. Zhilyakova**  
**N.N. Popov**  
**M.Yu. Novikova**  
**O.O. Novikov**  
**M.A. Khalikova**  
**V.S. Kazakova**

*Belgorod National Research University*

*e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru*

Physical-chemical and technological characteristics of sodium carboxymethyl cellulose were studied. It is found that supramicrostructured Na-CMC particle size can be significantly reduced, the destruction of global polymer structure; kinematic viscosity of aqueous solutions of Na-CMC increases, increases the looseness characteristics in 7 times.

Key words: sodium carboxymethyl cellulose, supramicrostructuring, looseness, viscosity.